Hartmut Gros
Diss. Mainz
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555010_0016

Aus dem Stadtkrankenhaus Rüsselsheim, Gynäkologische-geburtshilfliche Abteilung, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.

Differentialzytologische Verlaufskontrollen bei leichten Dysplasieprozessen an der Cervix uteri

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz dem
Fachbereich Medizin vorgelegt

von Hartmut Kros
aus Osnabrück

Mainz, 1983

Herrn Prof. Dr. med. H. Breinl danke ich für die für die Anregung zu dieser Arbeit. Ich fühle mich zu besonderem Dank für seine stete Unterstützung und hilfreiche Führung verpflichtet. Er gab mir wertvolle Ratschläge bei der Auswertung der Ergebnisse und war mir durch kritische Korrekturen und Hinweise bei der Abfassung der Dissertation sehr behilflich.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Meinen möchte ich ebenfalls für seine kritischen Ratschläge und Anregungen danken.

Frau Dpl. Inf. A. Kuhnert danke ich an dieser Stelle nochmals für die statistische Beratung.

Dekan: Prof. Dr. med, Dr. med. dent. W. Ketterl

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Breinl

2. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Rathgen

Tag der mündlichen Prüfung

::

1. Einleitung

1. 1. Einführung in das Thema

Mit der gesetzlichen Verankerung der gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchung in den Leistungskatalog der Krankenversicherungen im Jahre 1971 wurde allen Frauen in der Bundesrepublik Deutschland, die das 30. Lebensjahr vollendet haben, die Möglichkeit einer jährlichen vorsorglichen Untersuchung auf Unterleibskrebs geboten.

Aus einigen Zahlen geht die Bedeutung des Zervixkarzinoms überzeugend hervor:

Im Jahre 1969 waren 12 % der Malignome bei der Frau Zervixkarzinome. Für eine 20 - 30 Jahre alte Frau schätzte HILLEMANNS (44) das Risiko, in ihrem weiteren Leben an einem Zervixkarzinom zu erkranken, auf 2 - 4 %

Die Inzidenz lag in den frühen siebziger Jahren nach verschiedenen Autoren bei 30 - 35 pro 100 000 Frauen. Damit war das Zervixkarzinom das häufigste weibliche Genitalkarzinom. Der Häufigkeitsgipfel für die Erkrankungen an Zervixkarzinomen wurde zwischen dem 45. und 53. Lebensjahr angegeben, wobei zugleich eine Prävalenz

in niederen sozialen Schichten bestand. (24, 25, 62)

PUNNONEN (70) stellte bei einer Langzeitstudie für Finnland fest, daß bei Frauen unter 19 Jahren die Dysplasie und das Carcinoma in situ zunahmen. 83 % dieser Frauen nahmen hormonale Kontrazeptiva und alle hatten in frühem Alter Geschlechtsverkehr. Für Hamburg legten SACHS und HASCHE (80) epidemiologische Daten vor, die in Übereinstimmung mit internationalen Vergleichen eine Zunahme der Präkanzerosen unter Einschluß des Carcinoma in situ aufzeigten. Eine enge Verbindung zwischen Infektionen innerhalb des Genitalbereichs bei jungen Frauen und der Häufigkeit des Auftretens des Zervixkarzinoms stellte BERAL (4) fest. Ebenso wies JAMES (47)nochmals auf die Zusammenhänge zwischen Sexualverhalten und Zervixkarzinom hin.

TIMONEN (92) konnte im finnischen mass screening nachweisen, daß dort seit Einführung der Vorsorgeuntersuchungen die Mortalität des Zervixkarzinoms von 7,4 auf 3,4 pro 100 000 Frauen gesunken war. Auch BOYES und FIDLER (7, 8) stellten bei ihrem mass screening in British Columbien einen Rückgang der invasiven Zervixkarzinome fest. Es wurden 80 % der weiblichen Bevölkerung über 20 Jahre ein- oder

mehrmals zytologisch untersucht. 1955 betrug die Rate der invasiven Zervixkarzinome 28.4 auf 100 000 Frauen. 1966 waren es noch 13,6. Im Jahre 1977 war die Rate weiter auf 9,5 gesunken. In der Gruppe der nicht voruntersuchten Frauen dagegen blieb die Zahl mit 28,6 auf 100 000 Frauen über diesen Zeitraum praktisch unverändert.

Neben der Betrachtung der Inzidenz- und Mortalitätsänderung hinaus gibt es weitere Möglichkeiten, die Auswirkungen von Vorsorgeuntersuchungen zu erfassen. Es wird oft behauptet, daß die Inzidenz des Zervixkarzinoms in vielen Ländern schon vor Einführung der Vorsorgemaßnahmen abgenommen habe, daß also die Bedeutung der Screening-Untersuchungen fragwürdig sei. Die Analysen der finnischen Reihenuntersuchungen ergaben jedoch, daß die in diesem Rahmen erfaßten Frühstadien des Zervixkarzinoms günstiger verliefen, als diejenigen Fälle, welche außerhalb dieser Vorsorgemaßnahmen zur Diagnose gelangten. (93)

Von 1971 bis Ende 1976 wurden in Deutschland bereits 27 Millionen gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt. Damit wurde dieses Vorsorgeprogramm zu einem der umfangreichsten in der westlichen Welt. (88)

1. 2. Pathogenese

Hinsichtlich der formalen Genese gilt, daß das infiltrierend wachsende Zervixkarzinom nicht plötzlich aus gesundem Gewebe heraus entsteht, sondern daß der Prozeß der Kanzerisierung vom normalen Epithel über das abnorme zum atypischen Epithel fortschreitet, wobei dieser Prozeß im allgemeinen einen längeren Zeitraum in Anspruch nimmt. (13, 28)

Der häufigste Sitz der Epithelentartung an der Zervix ist grobanatomisch gesehen vor allem die vordere Muttermundslippe (2 : 1 im Verhältnis zur hinteren MML). Aus feingeweblicher Sicht ist die Übergangszone vom Platten- zum Zylinderepithel, besonders die Umwanlungszone nach vorausgegangener Ektopie das biologisch hochaktive Terrain, in dem 90 % der Zervixkarzinome entstehen. Die krebssensible Zelle soll vor allem die bipotente Reservezelle sein, die das empfindliche Feld für die Kanzerisierung darstellt. Die Krebsinitiation soll dabei nicht als Einzelzellereignis erfolgen, sondern als Areal aktivierten Epithels. (42, 43, 49, 85) Als begünstigende Faktoren zur kanzerösen Proliferation werden mechanische, chronisch-entzündliche,

chemische und bakterielle Reize, Smegmainhaltsstoffe, Toxine von Mikroorganismen und Pilzen diskutiert. (20, 21, 39)

Ohne Berücksichtigung kausaler Faktoren kann der formale Ablauf der Tumorentstehung bei einem fließenden Übergang von dysplastischen Plattenepithelveränderungen über das Ca in situ bis hin zum frühinvasiven Karzinom, in drei Phasen gegliedert werden:

Die Transformation einer oder mehrerer regelrechter somatischer Zellen zu Krebszellen gilt als Primärvorgang. Die kausale Bedeutung von DNS und RNS wird in diesem Zusammenhang immer mehr genannt. (34) Diese Transformation zur Krebszelle ist mit dem Verlust von Antigeneigenschaften verbunden. (26, 27, 35, 48, 56, 83)
Es treten sogenannte neue Antigene auf. (36, 40, 55)

Der darauf folgende Wachstumsexzeß kennzeichnet die zweite Phase.

Die dritte Phase ist durch die Aussonderung des Tumors aus der körpereigenen Regulation bestimmt. (27, 31, 32)

Alle drei Phasen werden vom Immunsystem kontrolliert zur Erhaltung der spezifischen Integrität, d. h. der strengen biologischen Individualität. (31, 32) Dieses System kontrolliert von der einfachen bakteriellen Infektion (37) über Änderungen des eigenen genetischen Materials durch endogene oder exogene Noxe alles, bis hin zur Tumorentstehung und -ausbreitung. (37, 99)

1. 3. Entwicklung der zytologischen Methodik

Der Morphologe PAPANICOLAOU und der Gynäkologe TRAUT begründeten die zytologisch-gynäkologische Karzinomdiagnostik. (67, 68) Die 1943 von PAPANICOLAOU aufgestellten diagnostischen Richtlinien sind bis heute weitestgehend in Gebrauch. Sie basieren auf der historisch bedingten Einteilung in die Gruppen I - V.

Mit zunehmender Erfahrung und Verfeinerung der Diagnostik der Zytologie, insbesondere mit Entwicklung der differenzierenden Zytologie, konnte das ursprüngliche Einteilungsschema nicht mehr befriedigen. (69, 71, 75, 86, 87, 98)

Als besonders problematisch erwies sich in diesem Zusammenhang die Gruppe PAP. III mit teilweise verwirrender und unterschiedlicher Nomenklatur, wie: zweifelhaft, unklar, fraglich, verdächtig usw. (3, 53, 58, 64, 86, 87, 96, 97).

SOOST (87) ist es zu danken, daß im Jahre 1975 von der Deutschen Gesellschaft für Zytologie eine allgemein gültige, der WHO und der Internationalen Akademie für Zytologie weitgehend entsprechende Nomenklatur (sogenannte Münchner Nomenklatur) mit einer differenzierteren Befundwiedergabe für die Zytodiagnostik in der Gynäkologie empfohlen wurde. Sie wird inzwischen in Deutschland von den meisten Zytologen angewandt.

Mit der Zytodiagnostik steht dem Kliniker heute eine Methode von besonders hoher Treffsicherheit zur Verfügung, die sich damit zu einer sicheren Methode zur Erkennung und Zuordnung von Vor- und Frühstadien des Kollumkarzinoms entwickelt hat. Nach BREINL (14) soll die Differentialzytologie als Grundlage einer "prospektiven Diagnostik" die-

nen und verbindliche Aussagen über das zu erwartende Ausmaß der Gewebsfehlbildung machen können.

1. 4. Kriterien der Dysplasie

Die histologische Zuordnung zur Dysplasie wird auf die seit 1961 international gebräuchliche Nomenklatur zurückgeführt, die von BURGHARDT (21) bezüglich der Histomorphologie der Cervix uteri weiter abgegrenzt wurde.

Im Rahmen einer differenzierenden Zytodiagnostik gilt als erste Stufe des intraepithelialen Entdifferenzierungsprozesses das Auftreten sog. reifer Dyskaryosezellen im Abstrich. Sie sind das zytomorphologische Pendant zum histologischen Bild der Dysplasie (19, 20, 21).

Als reife Dyskaryosen sind Plattenepithelzellen der Superfizial- und oberen Intermediärzellschicht zu bezeichnen, die eine Störung der Kernplasmarelation mit Hyperchromasie aufweisen, die mehr oder weniger entrundet jedoch niemals gelappt sind. Die Differenzierung des Plasmaleibes erscheint normal.

Findet man im Abstrich neben den reifen Dyskaryosen und mittelreifen Dyskaryosen auch Parabasal- und Basalzellen mit dyskaryotischem Kern, bei im allgemein akzentuierter Ausprägung von Hyperchromasie und Chromatinentmischung, so ist das histomorphlogische Bild der schweren Dysplasie oder des Carcinoma in situ zu erwarten. (13, 21, 50)

Der Begriff der "mittelschweren Dysplasie" erscheint im Gebrauch für den Kliniker weniger praktikabel, weil seine morphologische Abgrenzung zur leichten bzw. schweren Dysplasie zu ungenau und zu individuell beeinflußt ist. Nach BREINL (16) ist aus praktisch-klinischem Aspekt die Grenzziehung zwischen leichter Dysplasie als fakultativer Präkanzerose auf der einen Seite und schwerer Dysplasie / Ca in situ als obligater Präkanzerose auf der anderen Seite wichtig.

Dies beweist sich an seinem Berichtgut von 1266 Fällen (17); hier war die differentialzytologische Aussage in 95,3 % richtig zugeordnet. Eine Aufschlüsselung nach Kanzerisierungsstufen ergab dabei einen richtigen Vorhersagewert bei infiltrativem Wachstum von 94,4 %. Leichte Dysplasieprozesse wurden differentialzytolo-

gisch mit 92,9 % richtig zugeordnet, wobei in keinem Fall eine degravierend falsche Aussage vorlag. (17) Andere Autoren geben ähnlich hohe Treffersicherheitsquoten bei der differenzierenden Zytodiagnostik an. (13, 63, 78, 79, 94, 102)

1. 5. Latenzzeit

Die Latenzzeit der Karzinomentwicklung von der präinvasiven zur invasiven Phase wird bei HILLEMANNS (44) in 70 % der Fälle mit über 5 Jahren angegeben. 20 % der invasiven Karzinome entwickeln sich innerhalb von 1 - 5 Jahren, während bei 10 % der Frauen mit der Progredienz zum invasiven Karzinom innerhalb eines Jahres gerechnet werden muß. (44) Bestätigt werden diese Angaben von DUNN (28), der 11 Jahre bis zur Ausbildung eines Carcinoma in situ angibt und 5 Jahre für die Entwicklung vom präinvasiven zum invasiven Wachstum errechnet. Über die tatsächliche "Laufzeit" zervikaler Dysplasien in Richtung Progression oder Regression bestehen bis heute jedoch noch keine einheitlichen Auffassungen (30, 38, 44, 91). Die spontane Regression wird allerdings von den meisten Autoren anerkannt (2, 6, 63, 65, 72, 74, 87, 96).

Der Differentialzytologie ist hier ein besonders wichtiger klinischer Einsatzbereich erwachsen, da sie die sichere Erfassung von Regression bzw. Progression erlaubt. Außerdem bietet die Differentialzytologie gegenüber der Gewebeentnahme zur histologischen Untersuchung den Vorteil der Materialgewinnung von der gesamten ekto- und endozervikalen Oberfläche unter Erhaltung der Integrität des Gewebes und damit der beliebig häufigen Wiederholbarkeit der Untersuchung.

1. 6. Problemstellung

Ziel der hier vorgelegten Arbeit war eine retrospektive Analyse von differentialzytologischen Verlaufskontrollen leichter Dysplasieprozesse der Cervix uteri. Daneben wurde anhand der histologischen Befunde die Treffsicherheit der differenzierenden Zytologie am operativ sanierten Kontrollkollektiv beurteilt. Schließlich wurde versucht eine Korrelation zwischen suspekten kolposkopischen Befunden und differentialzytologischen Vorhersagen herzustellen.

2. Material und Methode

Das eigene Berichtgut umfaßt 664 Patientinnen, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 1976 und März 1980 differentialzytologisch eine der leichten Dysplasie zuzuordnendes Diagnosebild auftrat. Die Quote der zytologischen Abstriche mit dem Bild der leichten Dysplasie betrug dabei 69 % aller zytologisch suspekten Befunde.

Die zytologische Eingruppierung basiert auf der im zytologischen Labor des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim (Leitung Prof. Dr. H. Breinl) üblichen Gruppeneinteilung, die sich auf das von PAPANICOLAOU (67) angegebene Schema unter Berücksichtigung der Modifikation von ZINSER (101) und von SOOST (87) stützt.

Die zytologischen Kontrollen erfolgten in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten, die die Abstriche einsandten. Sofern Änderungen im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen durch das Ergebnis der Kontrollbefunde indiziert waren, wurden sie mit den Einsendern schriftlich oder fernmündlich abgestimmt.

Bei operativer Sanierung wurde in jedem Fall das Operationspräparat zur histologischen Enddiagnose in Serienstufenschnitten aufgearbeitet. Außerdem wurde retrospektiv bei den operativ sanierten Frauen in den Krankenunterlagen nach Zusatzindikationen gefahndet.

3. Ergebnisse

3. 1. Untersuchungsgut und Altersstruktur

Das Untersuchungsgut umfaßt 664 Patientinnen mit der differentialzytologischen Diagnose "leichte Dysplasie". Während 544 Patientinnen sich noch in Kontrolle befanden, waren 120 bis März 1980 saniert worden. (Tab. I)

Kontrollfälle leichte Dysplasie (III D) insgesamt:	664
davon saniert:	120
noch in Kontrolle:	544

Tab I

Abb. 1 spiegelt die Altersverteilung der Patientinnen des Kollektivs wieder. Die Frauen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr beanspruchen dabei einen Anteil von 32,8 % Immerhin waren 3,1 % der Patientinnen sogar jünger als 20 Jahre, während auf das Alter der über 60-jährigen nur noch 1,5 % der leichten Dysplasiebefunde entfielen.

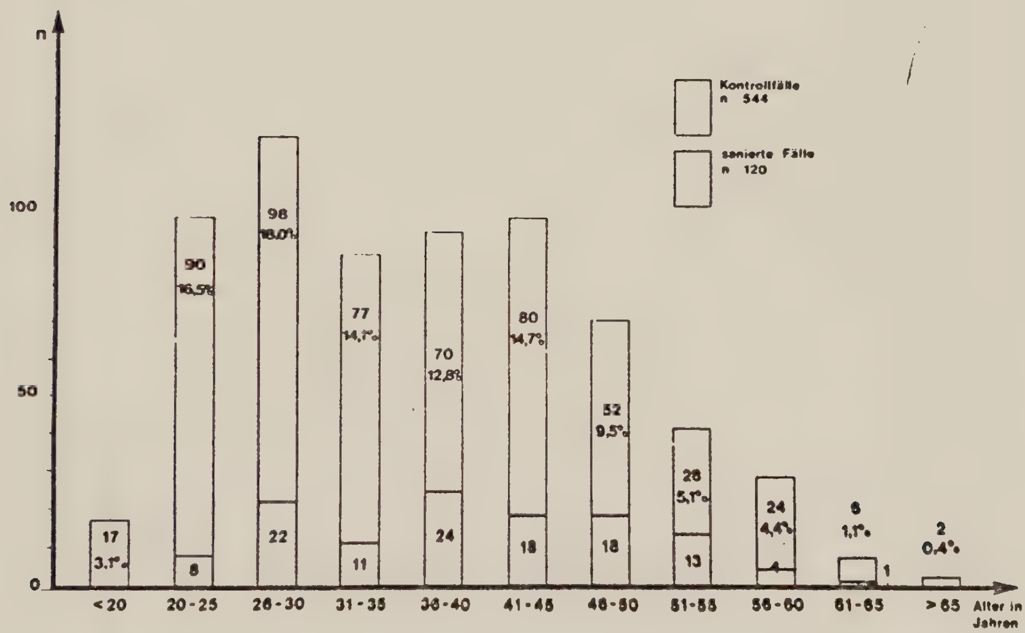


Abb. 1

3. 2. Kontrolldauer

Schlüsselt man das Kollektiv nach Kontrollspannen in Halbjahresschritten auf, so zeigt sich, daß von den insgesamt 664 Patientinnen noch 544 unter regelmäßiger differentialzytologischer Kontrolle standen. Die Mehrzahl der Frauen (36,9 %)wurde seit 13 - 24 Monaten regelmäßig dreimonatig kontrolliert; bei 53 Patientinnen betrug die Kontrollspanne bereits 37 - 50 Monate, also mehr als 4 Jahre. (Abb. 2)

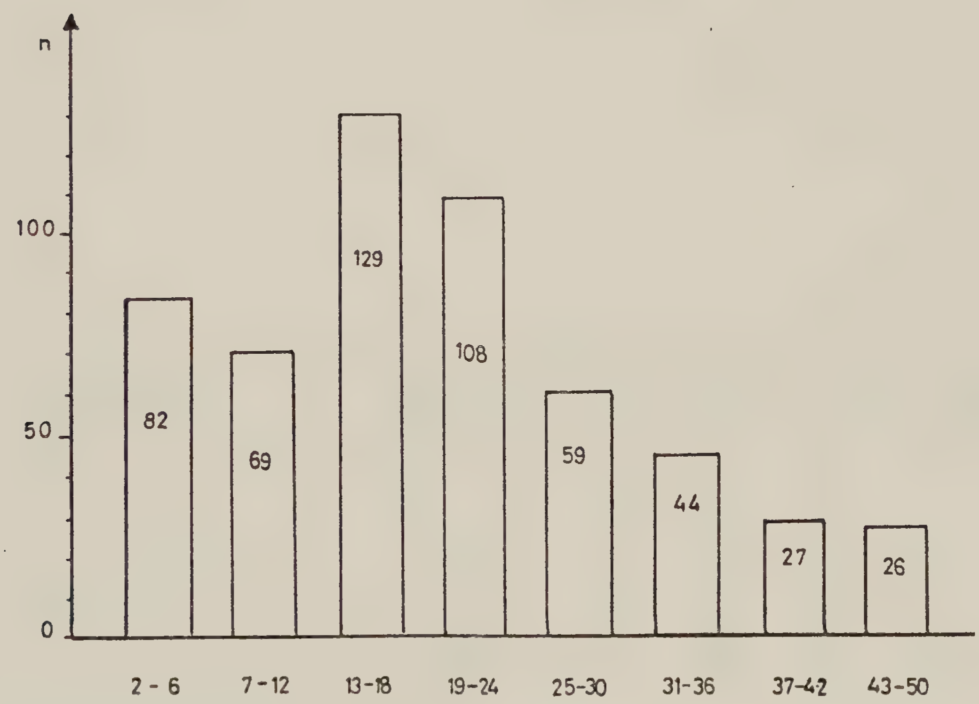


Abb. 2

3. 3. Aktuelle differentialzytologische Verteilung

Bei 251 Patientinnen, entsprechend 46 % des Kollektivs trat im Kontrollzeitraum eine spontane Regression des Prozesses ein, nachgewiesen an mindestens 2 aufeinander folgenden zytologisch unauffälligen Kontrollabstrichen. Bei 284 Patientinnen fand sich nach 2 oder mehr Kontrollen ein konstanter zytologischer Befund als Ausdruck eines Fortbestehens des leichten Dsyplasieprozesses. (Abb. 3)

Bei 33 Frauen, entsprechend 5 % des Kollektivs, wurde zytologisch eine Progression manifest. Davon wurde in 24 Fällen operativ saniert und histologisch abgeklärt, weitere 9 Fälle, entsprechend 2 %, standen zur Operation an.

Kontrollfälle	Differential – Zytolog. Befund		
	stationär	normalisiert	progredient
544	284 = 52%	251 = 46%	9 = 2%

Abb. 3

3. 4. Zusatzindikationen

In 96 oder etwa 4/5 der 120 sanierten Fälle trugen Zusatzindikationen wie definitiver Sterilisierungswunsch bei abgeschlossenem Familienbild, Lageanomalien des Uterus mit subjektiven Beschwerden, chronisch-rezidivierende Endometritiden, Uterus myomatosus, aber auch angstpsychotische Haltung der Patientinnen zur Operationsentscheidung bei. (Tab. II)

ZUSATZINDIKATIONEN ZUR OPERATIVEN SANIERUNG BEI ZYTOLOG. VERD. AUF LEICHTE DYSPLASIE (III D)			
Patientenzahl			
115	47	40.9	Desiderium sterilisationis
	31	26.9	Descensus uteri et vaginae mit rel. Harninkontinenz
	9	7.8	Lageanomalien des Uterus. Retroflexio uteri mit subjektiven Beschwerden
	18	15.7	Uterus myomatosus
	4	3.5	Therapieresistente. chronische Endometritiden
	6	5.2	Angstpsychotische Haltung der Pat.

Tab. II

3. 5. Histologische Enddiagnose

Die Überprüfung der differentialzytologischen Aussagekraft anhand der histologischen Enddiagnose bei den 120 sanierten Fällen, die 18 % des Gesamtkollektivs entsprechen, hat das in Abb. 4 aufgeschlüsselte Resultat.

HISTOLOGISCHE ENDDIAGNOSEN BEI 120 SAN. FÄLLEN

Histologische Enddiagnose	Zahl der Fälle	Differentialzytologischer Befund		
		richtig	falsch	
			degravierend	aggravierend
keine Präkanzerose	23	0	0	23 = 100 %
leichte Dysplasie	71	68 = 95,7 %	0	3 = 4,3%
schwere Dysplasie Ca in situ	26	24 = 92 %	2 = 8 %	0
gesamt	120	92 = 76,7 %	2 = 1,7 %	26 = 21,6%

Abb.. 4

In 71 Fällen mit der zytologischen Diagnose "leichte Dysplasie" bestätigte die histologische Enddiagnose

68 Mal die richtige Aussage, was einem Aussagewert von 95,7 % entspricht. In 3 Fällen war differentialzytologisch eine höhere Entartungsstufe vorhergesagt worden, d. h. die zytologische Diagnose war in 4,3 % aggravierend falsch. Dagegen war in keinem Fall eine degravierend falsche zytologische Aussage erfolgt. Allerdings war in 23 Fällen mit der zytologischen Diagnose "leichte Dysplasie" histologisch ein dysplastischer Prozess nicht auffindbar.

Von den 26 Fällen mit der histologischen Enddiagnose schwere Dysplasie / Ca in situ waren 24 zytologisch als progredient richtig eingestuft worden, was einer Aussagerichtigkeit von 92 % entspricht. Nur in 2 Fällen wurde differentialzytologisch degravierend falsch eingestuft, entsprechend 8 % der obligaten Präkanzerosen. Insgesamt waren von den 120 histologisch geklärten Fällen 92 richtig bewertet worden, dies entspricht 76,7 % . Dabei ist noch zu bedenken, daß nur in 1,7 % eine degravierend falsche zytologische Zuordnung zur fakultativen Präkanzerose trotz bereits bestehender obligater Präkanzerose erfolgt war.

3. 6. Kolposkopische Befunde

Bei allen 664 Patientinnen wurden kolposkopische Angaben auf den Begleitzetteln gemacht. Wir ordneten nach nicht suspekten und suspekten Befunden (Leukoplakie, Mosaik, Punktierung, atypisches Gefäßbild usw.) Für die Zuordnung zur suspekten Kolposkopie-Gruppe genügte ein einziger suspekter Befund über die gesamte Kontrolldauer. Die 120 histologisch abgeklärten Fälle wurden getrennt bewertet.

Von den noch in Kontrolle befindlichen 544 Patientinnen waren 338 oder 62,1 % kolposkopisch stets unauffällig befundet worden, während bei 206 Frauen, entsprechend 37,9 %, die Kolposkopie ein- oder mehrmals suspekt war. (Abb. 5)

Bei den 120 sanierten Fällen lag der Anteil der kolposkopisch suspekten Befunde mit 48,3 % höher. 51,7 % waren jedoch auch hier stets kolposkopisch unauffällig eingestuft worden.

KOLPOSKOPISCHE BEFUNDE BEI ZYTOLOGISCH LEICHTEN DYSPLASIEN		
KONTROLLGUT	SUSPEKTE BEFUNDE	UNAUFFÄLLIGE BEFUNDE
544	206 = 37,9 %	338 = 62,1 %

Abb. 5

KOLPOSKOPISCHE BEFUNDE BEI SANIERTEN FÄLLEN		
KONTROLLGUT	SUSPEKTE BEFUNDE	UNAUFFÄLLIGE BEFUNDE
120	58 = 48,3 %	62 = 51,7 %

Abb. 6

3. 7. Methode der Sanierung

Beim operativ-methodischen Vorgehen zur Sanierung ist zu unterteilen in die Gruppe der primären Hysterektomien und der Konisation mit diagnostisch-therapeutischer Mischintention.. (Abb. 7) Dabei zeigt sich, daß 79 Patientinnen, entsprechend 65,8 % primär hysterektomiert wurden. Bei 41 Frauen (32,2 %) geschah die Sanierung durch Konisation. Insgesamt ergab das ein Verhältnis von fast 2 : 1 zugunsten der Hysterektomie.

ART DER SANIERUNG	
HYSTEREKTOMIE	KONISATION
79 = 65,8 % 1,9	41 = 34,2 % 1

Abb. 7

4. Diskussion

Den verschiedenen histologisch fest definierten Stufen der Kanzerisierung des Plattenepithels der Cervix uteri lassen sich - wie viele Untersuchungen bestätigen (6, 12, 49, 52, 54, 78, 86, 87, 89, 95, 101) - differente zytologische Bilder in enger Korrelation zuordnen. Der Zytodiagnostik ist damit unter dem Etikett der Differentialzytologie im Rahmen der gynäkologischen Prävention eine wichtige Rolle zugefallen. Praktisch ganz besondere Bedeutung kommt dabei der differentialzytologisch möglichen sicheren Abgrenzung der als fakultative Präkanzerosen anzusehenden leichten Dysplasieprozesse gegen höhere, obligat-präkanzeröse Entartungsstufen des Epithels zu.

Daß zervikale Dysplasien leichten Grades in einem hohen Prozentsatz der spontanen Rückbildung fähig sind, erweisen die eigenen und die Ergebnisse anderer Autoren. (13, 14, 16, 61, 81 82) Kritik kommt von STERN und NELLY,(91) die allerdings ohne die Basis eines großen und langzeitig kontrollierten Materials vermuten, daß die Regression von Dysplasieprozessen nur vorübergehender Natur sei; zudem vermißt man in ihrer bereits 1964

erschienen Arbeit die Differenzierung nach den verschiedenen Entartungsgraden dysplastischer Prozesse. Außerdem war zur Zeit der Erscheinung ihrer Arbeit das Gebäude der differentialzytologischen Diagnostik noch nicht etabliert.

Auch BURGHARDT (20, 21, 22) steht differentialzytologischen Verlaufskontrollen kritisch gegenüber. Er weist auf die Möglichkeit hin, daß an der Zervix verschiedene "Felder" epithelialer Atypien unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sein könnten. Er hält aus diesem Grund insbesondere die differentialzytologische Vorhersage bezüglich Progredienz bzw. Persistenz für fragwürdig.

Bei sorgfältiger Materialgewinnung für die Zytodiagnostik von der gesamten Oberfläche der Endozervix ist dieser Einwand ausgeräumt, da dann von allen "Feldern" repräsentatives Zellmaterial zur Zytodiagnostik gelangt, und somit eine Fehlinterpretation ausscheidet. Dies gerade ist aber zu befürchten bei der von BURGHARDT propagierten Diagnostik mittels multilokulärer Knipsbiopsien auf der Basis des kolposkopischen Bildes. Gerade die räumlich eng umschriebenen Knipsbiopsate werden seiner "Felder"-Theorie nicht gerecht. Vollständig versagt das

Verfahren der Knipsbiopsie auf kolposkopischer Basis natürlich bei allen endozervikal gelegenen Entartungsprozessen. Darüber hinaus hat es den Nachteil der integritäts-zerstörenden Aggressivität am Gewebe. Da differentialzytologisch nicht nur die spontane Regression zu höheren Entartungsstufen erfaßbar ist, resultiert die praktisch-klinische Möglichkeit eines zuwartenden Verhaltens unter (kolposkopisch assistierten) zytologischen Kontrollen. Wenn man bedenkt, daß der weitaus größte Teil der sog. suspekten zytologischen Abstriche im Rahmen der Krebsvorsorge - im eigenen Material 69 % - auf die leichten Dysplasieprozesse entfällt, wird die große gesellschaftsmedizinische Bedeutung dieses Vorgehens deutlich. Am vorliegenden Material kam es bei 46 % der Patientinnen im Kontrollzeitraum zu einer dauerhaften Normalisierung des Epithelbildes, während bei 52 % eine Persistenz des Dysplasieprozesses ohne Progredienz beobachtet wurde.

SANDER (81, 82) findet in seinem Untersuchungsgut 63,5 % der Fälle von leichten Dysplasien nach histologischer Abklärung spontan reversibel, davon 84 % innerhalb von 8 Monaten. Er empfiehlt daher bei leichten Dysplasien eine Festlegung der Untersuchungsintervalle auf 6 Monate,

andererseits jedoch eine histologische Klärung bei leichten Dysplasieprozessen, die über einen Zeitraum von 1 Jahr keine Rückbildungstendenz erkennen lassen. Wir möchten uns dieser Forderung nicht anschließen, weil an unserem Material die Reversibilitätskurve wesentlich flacher verläuft. So stellt sich im 3. und 4. Kontrolljahr bei ebensovielen Frauen eine spontane Regression ein wie im 2. Kontrolljahr. (s. Abb. 2) Wir bevorzugen auch ein Kontrollintervall von nur 3 Monaten, um eine möglichst lückenlose Überwachung zu gewährleisten und frühzeitig Veränderungen im Sinn der Progredienz des Prozesses zu erfassen.

RUMMEL (78) findet bei 144 Patienten eine Regressionsrate von 39,6 % und eine Persistenz von 43 %. Er rät ebenfalls zu abwartendem Verhalten bei regelmäßigen zytologischen Kontrollen. MEISELS et. al. (61) verhalten sich ähnlich mit der Begründung einer Vermeidung von operativen Eingriffen.

Was die Altersverteilung des Patientengutes mit leichten Dysplasieprozessen angeht, so bestätigt die vorliegende Untersuchung die von BREINL (13) erstmals auf der Basis

seines Untersuchungsgutes erhobene und in der Folge durch eine Anzahl weiterer Untersuchungen gestützte Forderung, nach Öffnung der Karzinomvorsorge für jüngere Jahrgänge. So waren 36 % des gesamten Untersuchungsgutes jünger als 30 Jahre, 3,1 % sogar jünger als 20 Jahre. SOOST (89) gibt 12 % aller leichten und mittleren Dysplasien sowie 9,7 % aller Carcinomata in situ und schweren Dysplasien für Frauen unter 30 Jahre an. Bei BOSCHAN (6) waren 33 % der Frauen mit dysplastischen Veränderungen unter 30 Jahre alt, 2,5 % hatten das 20. Lebensjahr noch nicht vollendet.

Eine Progression leichter Dysplasien zu höheren Entartungsstufen wurde von uns in 5 % der Fälle beobachtet. SANDERS (81) fand in einem Kontrollzeitraum von zwei Jahren bei 1099 Patientinnen eine Progressionsrate von 11,2 % zur schweren Dysplasie / Ca in situ, in 3 Fällen zu einem Mikrokarzinom,und in weiteren 3 Fällen entwickelte sich ein invasives Zervixkarzinom, Stadium I b. RUMMEL (78) beobachtete eine Progressionsrate von 17,36 % an einem kleinen Kollektiv von 144 Fällen in einem Zeitraum von bis zu 6 Jahren. Während BACHMANN (1) bei 133 Patientinnen von einer 4,5 %igen Rezidivquote in einem Kontrollzeitraum von 6 Jahren berichtete.

Der Prozeß kann sich demnach sowohl progressiv zu obligaten Kanzerisierungsstufen als auch regressiv zur Normalisierung entwickeln. Da jedoch an unserem Untersuchungsgut die Quote der Normalisierung wesentlich größer ist, als die Quote der Progression, halten wir zuwartendes Verhalten für vertretbar und angemessen. Dies umsomehr, als der Hauptteil der Dysplasien bei Frauen im Alter unter 40 Jahren gefunden wird. Hinsichtlich des weiteren klinischen Vorgehens sollte allerdings eine gewisse Flexibilität beachtet werden. RUMMEL (79) spricht von zusätzlichen klinischen Indikationen bei operativer Sanierung, die jedoch nicht näher erläutert werden.

Aus den Krankenunterlagen unserer 120 Patientinnen mit operativer Sanierung geht hervor, daß in 80 % Zusatzindikationen diese Entscheidung wesentlich mitbestimmten. Häufigste Zusatzindikation war dabei mit 41 % der Wunsch nach definitiver Antikonzeption vor den Descensusbeschwerden mit 27 %. Für uns selbst etwas überraschend spielte dagegen die sog. "psychische Indikation" (Angst-Streß-Indikation) mit 5 % quantitativ nur eine untergeordnete Rolle (s. Abb. 4). Sicher spiegelt sich hier ein optimales Arzt-Patienten-Verhältnis wieder, dank einer sachlich klaren Aufklärung.

Kolposkopisch war von 544 Kontrollfällen mit leichter Dysplasie unseres Materials nur bei 206 Frauen (38 %) ein suspekter Befund erhoben worden; 388 Fälle (62 %) waren als kolposkopisch unauffällig deklariert. Beschränkt man sich auf den Anteil der 120 histologisch abgeklärten Fälle, so resultiert ein etwas besseres Bild des Aussagewertes der Kolposkopie: ihre Fahndungssensitivität liegt bei diesem Teilkollektiv bei 48 %. BREINL (10, 11) konstatiert bei 35,1 % histologisch gesicherten Präkanzerosen einen kolposkopisch unauffälligen Befund. Es blieben somit mehr als 1/3 aller Früh- und Vorstadien kolposkopisch stumm. Von ZINSER (100) wird diese Zahl im wesentlichen bestätigt. Er fand in einer Untersuchung über die Lokalisation von Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms 45,5 % der Epithelatypien ausschließlich ektozervikal. 33,1 % waren rein endozervikal entwickelt und entziehen sich von vorneherein der kolposkopischen Fahndung.

Diese Zahlen sollen allerdings nicht den Nutzen und Wert der Kolposkopie im Gesamtspektrum der Maßnahmen zur Frühdiagnostik des Kollumkarzinoms schmälern. Sie hat ihren festen Platz bei der weiterführenden Diagnostik, wo sie zur Lokalisation umschriebener Prä-

kanzerosen und zur gezielten Gewinnung von Zellmaterial unersetzlich ist. Zytologie und Kolposkopie ergänzen sich in idealer Weise bei der Fahndung nach Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms.

STAFL (90) hat jüngst im Zusammenhang mit der Propagierung einer sog. "Einsende"-Kolposkopie vorgeschlagen, eine differenzierende Zuordnung und Aussagen zur Dignität von Entartungsprozessen allein auf die Basis kolposkopischer Kriterien zu stützen. Durch Beurteilung von eingesandten Dia-Aufnahmen der Ektozervix von kolposkopischen Spezialisten erhofft er sich die Möglichkeit, leichte Dysplasien, obligate Präkanzerosen und sogar Mikrokarzinome kolposkopisch gegeneinander zu differenzieren. Solche Bestrebungen sind als eine Überforderung und damit als eine erneute Diskriminierung der Methode zu betrachten und äußerst kritisch zu beurteilen.

Prüfstein für den Aussagewert der Zytologie bei der differenzierenden Abgrenzung leichter Dysplasieprozesse sind die histologischen Enddiagnosen der sanierten Fälle. Hier ergab sich in unserem Untersuchungsgut bei 71 Sanierungen eine histologische Bestätigung

in 96 %, wobei - und dies ist praktisch besonders wichtig - in keinem einzigen Fall zytologisch degravierend falsch bewertet worden war. Drei Sanierungen lag eine aggravierende differentialzytologische Fehlbeurteilung zugrunde. Andere Autoren (13, 14, 78, 79, 94, 100) haben ähnliche Vorhersagegenauigkeiten gefunden. Unter Anlegung eines strengen Qualitätsmaßstabes wird eine Suchmethode mit einer Aussagesicherheit von 90 % als absolut zuverlässig angesehen. Die Differentialzytologie erfüllt diese Forderung voll.

Ähnlich exakt differenziert die Zytologie den Komplex der obligaten Präkanzerosen (schwere Dysplasie und Ca in situ). Wir fanden hier eine Übereinstimmung mit den histologischen Enddiagnosen in 92 %; nur 2 Fälle waren zytologisch degravierend falsch eingeordnet worden. Auch diese Resultate kongruieren mit denen anderer Autoren. (13, 14, 78, 79, 101)

Daraus folgt für die klinische Praxis, daß der Modus der operativen Sanierung fest auf dem differentialzytologischen Befund aufbauen kann. Die diagnostische Zwischenschaltung der Konisation ist mit Ausnahme der wenigen Fälle, in denen eine Infiltration differential-

zytologisch nicht sicher ausschließbar ist (Pap IV B), unnötig. (15, 16, 60)

Als therapeutische Methode ist die Konisation auch bei verbesserter Technik zunehmend umstritten. FETTIG und HILLEMANNS (29) berichten von 35,5 % primären Konisationen, bei denen der Prozeß nicht sicher im Gesunden entfernt werden konnte. BREINL (15) stellte bei 37 %, RUMMEL (76, 77) bei 43 % und SCOTT und REAGAN (84) 60 % unvollständige Konisationen fest. Weniger von der Art der angewandten Technik, als vom Sitz und der Ausdehnung der Epithelveränderung wird dabei die vollständige oder unvollständige Entfernung bestimmt, wobei HILLEMANNS (44) und BURGHARDT (22) auf die Zusammenhänge zwischen räumlicher Ausdehnung und Dignität der Epithelprozesse hinweisen. Überraschend sind die hohen Mißerfolgsquoten der Konisation unter therapeutischer Intention deshalb keinesfalls.

Darüberhinaus ist die Konisation durch eine relativ hohe Rate schwerer Früh- und Spätkomplikationen belastet. (10, 15, 66) Den größten Anteil an den Komplikationen haben dabei Nachblutungen und Zervixstenosen. Dagegen wird die Gefährung einer späteren Schwangerschaft durch vorausgegangene Konisation geringer eingeschätzt (9, 45, 51, 73), wenn das er-

höhte Risiko zu Spätaborten oder Frühgeburten durch Zervixverschlußinsuffizenz beachtet und therapeutisch angegangen wird. (15)

Die Klinik kann sich bei der Prävention des Kollumkarzinoms voll auf die Differentialzytologie stützen. So erlaubt sie bei leichten Dysplasieprozessen mit ihrer hohen Quote von Normalisierung ein zuwartendes Verhalten und macht im Fall der Progredienz zu obligaten Präkanzerosen die Zwischenschaltung einer diagnostischen Konisation vor Sanierung überflüssig. Voraussetzung ist eine konsequente psychologische Führung der Patientinnen und eine enge Zusammenarbeit zwischen Zytologen und einsendendem Arzt.

5. Zusammenfassung

An einem Untersuchungsgut von 664 Patientinnen wird über den weiteren Verlauf von leichten Dysplasieprozessen an der Cervix uteri in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren berichtet. Zwischen den normalisierten (46 %) und stationär bleibenden (52 %) Prozessen stellt sich eine Gleichverteilung ein. Eine Progredienz zur obligaten Präkanzerose wurde nur in 5 % der Fälle evident.

Bei 120 Patientinnen wurde eine operative Sanierung durchgeführt, wobei Zusatzindikationen mitentscheidend waren.

Bei den sanierungsbedürftigen Fällen konnte in der Mehrzahl der Fälle (66 %) der Weg der primären Hysterektomie ohne Zwischenschaltung einer diagnostischen Konisation gewählt werden. Die primäre Konisation hat nur noch bei jungen Frauen mit Kinderwunsch im Falle obligater Präkanzerosen und bei differentialzytologischem Verdacht auf beginnende Infiltration ihre Berechtigung.

6. Literaturverzeichnis

1. Bachmann, F. F.
Das Rezidiv des Ca in situ der Zervix
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 32, (1972) 678

2. Bähr, B., Dehnhard, F.
Erste Erfahrungen mit der neuen zytologischen Nomenklatur
Gynäkol. Praxis 2, (1978) 265

3. Benz, J., E. Glatthaar
Der aktuelle und prospektive Aussagewert suspekter Zytologiebefunde (Papanicolaou Klasse III)
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, (1972) 176

4. Beral, Valerie
Cancer of the Cervix; A sexally transmitted Infection?
Lancet I, (1974) 1037

5. Boschann, H. W.
Zur Altersgrenze bei gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen
In "Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie", Deutscher Ärzte Verlag, Köln, (1979)

6. Boschann, H. W.
Zytologische Langzeitbeobachtungen bezüglich Persistenz, Progredienz und Regression des atypischen Portioepithels.
Referat auf der 4. Tagung der Dtsch. Gesellschaft für Cytologie, Mannheim 1967

7. Boyes, A. D.
The Britisch Columbia screening program
Obstet. Gynec. Surv. 24, (1969) 1005

8. Boyes, A. D. et al
Recent results from the British Columbia screening program for cervical cancer.
Amer. Journal Obstet. Gynec. 128 (1977) 603

9. Braitenberg, H., Schüler, E.
700 Konisationen der Portio vaginalis uteri zur histologischen Abklärung bei Krebsverdacht.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962) 701

10. Breinl, H.
Fraglicher Wert der Kolposkopie als Methode zur Fahndung nach dem Kollumkarzinom.
Deutsches Ärzteblatt 19, (1970) 1455

11. Breinl, H.
Die Stellung der Zytologie im Rahmen der Karzinom-Frühdiagnose - Möglichkeiten und Grenzen der Methode.
Das öffentliche Gesundheitswesen, 32 (1970) 643

12. Breinl, H.
Intensivierte Frühdiagnostik des Gebärmutterhals-karzinoms (Ergebnisse und Folgerungen)
Min. Ginec. 23 (1971) 86

13. Breinl, H.
Differenzierung von präkanzerosen und kanzerösen Epithelprozessen von der Cervix uteri mittels pro-spektiver Zytodiagnostik
Geburtsh. u. Frauenheilk. 36 (1976) 439

14. Breinl, H., Dehnhard, F.
Aussagewert und klinische Bedeutnug der Differential-zytologie bei Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms.
Arch. Gynäk. 219 (1975) 61

15. Breinl, H., H. Piroth, R. Schumann
Zur aktuellen Stellung der Konisation im Rahmen von Onkoprävention und Geschwulstdiagnostik an der Cervix uteri.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 36 (1976) 507

16. Breinl, H., F. Dehnhard, K. Meinen
Tausend Fälle von cervikler Präkanzerose - kritische Wertung der differenzierenden Zytodiagnostik
Gynäk. u. Geburtsh. Forschungen - Erkenntnisse
Herausgeber H. Hussein-Verlag, H. Egermann, Wien (1979)

17. Breinl, H., K. Meinen
Kontrolle und Sanierung von Präkanzerosen und vorklinischen Karzinomen auf differentialzytologischer Basis
Archives of Gynecology, Volume 252 (1981)

18. Burghardt, E.
Zur Frage der Dysplasien des Portioepithels.
Wien. med. Wschr. 116 (1966) 839

19. Burghardt, E.
Besondere Epithelbilder als Ausgangspunkt beginnende invasiven Krebswachstums an der Portio.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 27 (1967) 1170

20. Burghardt, E.
Die formale Entwicklung des Plattenepithelkrebes der Cervix uteri.
Arch. Gynäk. 207 (1969) 293

21. Burghardt, E.
Histologische Frühdiagnose des Zervixkrebses.
Stuttgart-Thieme-Verlag (1972)

22. Burghardt, E., E. Holzer
Die Lokalisation des pathologischen Cervixepithels.
I. Carcinoma in situ, Dysplasien und abnormes Platten-
epithel.
Arch. Gynä. 209 (1970) 305

23. Burnet, F. M.
Immunological Aspects of Malignent Disease.
Lancet I (1967) 1171

24, Cramer, D. W., S. J.Cutler
Incidence and Histopathology of Malignancies of the
Female Genital Organs in the United States.
Amer, Jour. Obstet. Gyne. 118 (1974) 443

25. Creasman, W., F. Rutledge
Carcinoma in situ of the cervix
Obstet. Gynecol. 39 (1972) 373

26. Davidsohn, I., St. Kovarik
Isoantigens A, B. and H in Benign and Malignant Lesions
of the Cervix
Arch. Path. 87 (1969) 306

27. Davidsohn, I.
Early Immunologic Diagnosis and Prognosis of Carcinoma
A. J. C. P. 57 (1972) 715

28. Dunn, J. E.
The Relationship between Carcinoma in situ and Invasive Cervical Carcinoma
Cancer 6 (1953) 873

29. Fettig, O., H. G. Hillemanns
Die Zervixkonisation. Ein Beitrag zur Indikation, Technik und Klinik im Rahmen der Früherfassung des Kollumkarzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 1197

30. Fidler, H. K. et al
Cervical cancer detection in British Columbia
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75 (1968) 392

31. Fischer, H.
Wie entsteht Immunität. Erforschungen von Immunsystemen in vitro.
Mitteilungen aus der Max-Plank-Gesellschaft 2 (1970) 69

32. Fischer, H., W. Ax, H. Malchow
Die Immunfabrik
Klin. Wschr. 47 (1969) 1019

33. Fox, C. H.
Biologic behavior of Dysplasia and carcinoma in situ
Amer. Jour. Obstet. Gynec. 99 (1967) 960

34. Georgii, A.
Nobelpreis für Medizin 1975
Molikularbiologie der malignen Zellen
Fortsch. Med. 93 (1975) 1643

35. Gille, J., Ph. Krause, A. Georgii
Der Verlust von blutgruppenspezifischen Substanzen
im carzinomatösen Epithel, nachgewiesen durch zwei
verschiedene immunhistologische Methoden.
Verhandl. Dtsch. Gesell. f. Path. 55. Tagung (1971) 597

36. Götz, Hilde
Antigenität von Tumorproteinen.
Walter de Gruyter, Berlin-New York, (1972)

37. Hahn, H.
Zelluäre antibakterielle Immunität.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 651

38. Hall, J. E., L. Walton
Dysplasia of the cervix
Amer. Jour. Obstet. Gynec. 100 (1968) 662

39. Hamperl, H.
Vor- und Frühstadien des Portiokarzinoms.
Geburtsh. u. Frauenheil. 25 (1965) 105

40. Hellström, K. E., I. Hellström
Celluar Immunity against Tumor Antigens.
Adv. Cancer Res. 12 (1969) 167

41. Hillemanns, H. G.
Biopsiemethoden und ihre selektiven Anwendungen in Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968) 1104

42. Hillemanns, H. G.
Mikro-Carcinom, Stadium I a, Analyse, Definition und Therapie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30 (1970) 532

43. Hillemanns, H. G.
Entstehung und Wachstum des Zervixkarzinoms.
Fortsch. Geburtsh. Gynäk. Bd. 18, Karger, Basel-New York (1964)

44. Hillemanns. H. G.
Das Cervixcarcinom
Der Gynäkologe 1 (1969) 150

45. Holzer, E.

Die diagnostische Konisation der Porto vaginalis uteri während der Schwangerschaft.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 33 (1973) 361

46. Jaeger, J., S. Erdenen

Ergebnisse der Zytodiagnostik zu Früherkennung der Uteruskarzinome aus der Klinik und von auswärtigen Einsendungen. (Sechsjahresbericht)

Zbl. Gynäk. 83 (1961) 976

47. James, W.

Cervical Cancer and Sexual Behavior

Lancet II, (1974) 657

48. Kay, H. E.

A and B Antigens of Normal and Malignent Cells.

Brit. Jour. Cancer 11 (1957) 409

49. Kern, G.

Carcinoma in situ

Springer, Berlin (1964)

50. Kern, G.

Zytologische Vorhersagen von Epithelatypien an der Cervix uteri.

Arch. Gynäk. 197 (1962) 314

51. Kern, G., A. Aslami, E. Kern-Bontke, H. zu Eulenberg
Folgen der Cervixkonisation.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 27 (1967) 879

52. Kern, G., E. Rissmann, G. Hund
Gynäkologische Krebsfrühdiagnostik mit Hilfe der Zytologie
Arch. Gynäk. 199 (1964) 502

53. Kern-Bontke, E., H. zu Eulenberg
Erfahrungen eines zytologischen-diagnostischen Einsende-
labors.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 109

54. Klavins, J. V.
Intraepithelial carcinoma with differentiated surface
cells and dysplasia. Definition and seperation of these
lesions.
Acta cytol. 7 (1963) 351

55. Klein, G.
Tumor-Specific Transplantation Antigens.
Cancer Res. 28 (1968) 625

56. Kovaric, S., I. Davidsohn, R. Stejektal
ABO Antigens in Cancer.
Arch. Path. 86 (1968) 12

57. Kraus, H., H. Breinl, H. Piroth, R. Schuhmann
Die Häufigkeit und klinische Bedeutung der unvollständigen Entfernung epithelialer Veränderungen an der Cervix uteri durch Konisation.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 36 (1976) 439

58. Kremer, H. G., Narik, P.
Zweifelhafte zytologische Befunde im Vaginalabstrich, ihre Kriterien, Ursachen und Differentialdiagnose.
Krebsarzt 19 (1964) 28

59. Kubli, F.
Cervixkarzinom
in:Standartisierte Krebsbehandlung S. 165, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1974)

60. Meinen, K., H. Breinl, F. Dehnhard
Kritische Wertung der differenzierenden Zytodiagnostik und klinisch-statistische Resultate bei Präkanzerosen und vorklinischen Karzinomen der Cervix uteri.
aus: Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie, Deutscher Ärzte Verlag (1979)

61. Meisels, A.
Dysplasia and carcinoma of the uterine cervix. A correlatet cytologic and histologic study with secial emphasis on vaginal microbiology.
Acta cytol. 13 (1969) 224

62. Mould, R. F.
The Pattern of Incedent Age Distribution with Cinical Staging for Cancer of the Cervix in England and Wales from 1945 to 1969.
Jour. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 81 (1974) 644

63. Nastell, K. et al
Follow-up studies of cytologically detected precancerous lesions (dysplasia) of the uterine cervix-health-control in detection of Cancer.
Stockholm (1975) 244

64. Naujoks, H., I. Conrad
Der verdächtige zytologische Abstrich.
Diagnostik 7 (1974) 419

65. Nieburgs, H. E.
The significance of tissue cell changes preceding uterine cervix carcinoma.
Cancer 16 (1963) 141

66. Ober K. G., H. P. Bötzelen
Technik, Vor- und Nachteile der Konisation der Cervix uteri
Geburtsh. u. Frauenheilk. 19 (1959) 1051

67. Papanicolaou, C. N.
Atlas of exfoliative cytologie.
The commenwealth Fund. Cambridge, Mass. (1954)

68. Papanicolaou, G. N., H. F. Traut
Diagnosis of Cancer by vaginal smear
Commenwealth Fund. New York, 1943

69. Patten, St. F.
Diagnostic cytology of uterine cervix.
In: Monographs in clinical cytology, Vol 3
Karger, Basel, New York (1969)

70. Punnonen, R., M. Grönroose, R. Peltonen
Increase of Premalignat Cervical Lesions in Teenagers.
Lancet II (1974) 949

71. Reagan, J. W.
Presedental address.
Acta cytol. 9 (1965) 265

72. Reagan, J. W., St. F. Patten
Dysplasia, a basic reaction to injury in the uterine cervic.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 97 (1962) 662

73. Retsch, H. H., G. H. Wolff
Die therapeutische Elektrokonisation bei Frauen im fertilen Alter.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25 (1965) 253

74. Richart, R. M., B. A. Barron
A follow-up study of patients with cervical dysplasia
Amer, Jour. Obstet. Gynec. 105 (1969) 386

75. Riotton, G., W. H. Christopherson, R. Lunt
Cytology of the female genital tract. Internaltional Classification of Tumor.
World Health Organisation, Genf (1973)

76. Rummel, H. H., G. Bräunig, G. Hartmann
Therapeutische Überlegungen bei Vorstadien und Frühformen des Zervixkarzinoms.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971) 945

77. Rummel, H. H.
Kolposkopische und zytologische Befunde bei 119 Vorstadien des Zervixkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der prospektiven Diagnose des Carcinoma in situ.
Geburtsh. u. Frauenheilk. Sonderband (1971)

78. Rummel, H. H. et al
Verlaufskontrollen bei Patientinnen mit suspekter Zytologie (Papanicolaou III D)
Geburtsh. u. Frauenh. 37 (1977) 521

79. Rummel, H. H., Bothmann, Bräunig.
Zur klinischen Anwendung der qualitativen Zytodiagnostik
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 607

80. Sachs, H., C. Hasche
Zur Epidemiologie des Karzinoms der Cervix uteri.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 921

81. Sander, H., W. Kattner, H. J. Soost
Die zytologische Diagnose einer Dysplasie leichten und mittleren Grades. Untersuchungen über Validität und Praktikabilität der Gruppe III D
Geburtsh. u. Frauenheilk. 38 (1978) 726

82. Sander, H.
Progression und Regression von Dysplasien
in: "Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie"
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 21 (1979)

83. Scholz, P.
Blutgruppenspezifische Antigene in Karzinomen und ihre Bedeutung für die histologische Tumordiagnostik
Zbl. allge. Path. 199 (1975) 22

84. Scott, R. B., J. W. Reagan
Diagnostic cervical biopsy technique for the study of early cancer. Value of the cold knife conisation procedure.
Jour. Amer. Med. Ass. 160 (1956) 343

85. Seidl, St.
Praktische Karzinom-Frühdiagnostik in der Gynäkologie
Thieme-Verlag, Stuttgart (1974)

86. Soost, H. J.
Welche Informationen erhält der Gynäkologe durch die zytologische Untersuchung?
in: "Die Vorstadien des Unterleibskrebses der Frau"
1. Fortbildungswochenende Gynäkologie u. Geburtshilfe
München (1971) 14

87. Soost, H. J.
Vorschlag einer modifizierten Einteilung zytologischer Befunde in der Krebsfährtensuche.
Vorträge und wissenschaftliche Beiträge für Geburtshilfe und Gynäkologie 1968 in Graz.
Tieme Verlag, Stuttgart (1972) 284

88. Soost, H. J.
Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie.
7. Dreiländertagung für klinische Zytologie (1977)

89. Soost, H. J., B. Bockmühl, H. Zock
Ergebnisse zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (1979)

90. Stafl, A.
Referat anläßlich des 3. Intern. Futorial über das diagn.-therapeutische Vorgehen bei frühen zervikalen und intrauterinen Neoplasien.
Freiburg (1981)

91. Stern, E., P. N. Neely
Dysplasie of the uterine cervix
Cancer 17 (1964) 508

92. Timonen, S. Pyrörälä, T.
Incidence and mortality in cancer of cervix in Finland and mass screening.
Acta obstet. Gynec. scand. Suppl. 67 (1977) 13

93. Timonen, S.
Ergebnisse zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in Finnland, 7. Dreiländertagung, Salzburg (1977)

94. Wagner, D.
Die Erfassung des rezidivierenden Oberflächenkarzinoms am Collum uteri nach konservativer Therapie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 21 (1961) 944

95. Wagner, D.
Der Wert des Dyskaryosebegriffes für die zytologische Differenzierung von Vor- und Frühstadien des Kollum-karzinoms.
Gynaecologia 161 (1966) 232

96. Wagner, D., V. Rüppell
Zur Morphologie und Prognose des "zweifelhaften" zytologischen Befundes.
Zbl. Gynäk. 86 (1964) 1577

97. Wied, G. L.
The meaning of class 3 of the Papanicolaou classification of specimens from the female genital tract.
Acta cytolo. 8 (1964) 99

98. Wied, G. L.
Are the Papanicolaou classifications obsolete?
An Invitaltional Symposium
The Journal of Reproductive Medicine 1 (1968) 543

99. Wilson, R.E., P. Alexander
Horizons in Tumor Immunology.
Arch. Surg. 109 (1974) 17

100. Zinser, H. K.
Folgerungen aus den Ergebnissen eines zytologischen Karzinom-Suchprogramms
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25 (1965) 781

101. Zinser, H. K.
Erfahrungen und Ergebnisse zytologischer Zentren.
Ein Fünfjahresbericht.
Zbl. Gynäk. 84 (1968) 905

102. Zinser, H. K., H. Meisner, H. P. Bötzlen
Diagnostische und therapeutische Betrachtungen an
403 Frühfällen.
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 23 (1963) 321

Lebenslauf

Am 30. März 1949 wurde ich als 3. Kind von Johannes Kros und seiner Ehefrau Erika, geborene Wehrmeyer, in Osnabrück geboren. Ich verbrachte dort eine ruhige und behütete Kindheit. Meine Mutter lebt weiterhin in Osnabrück, während mein Vater am 9. 4. 1974 verstarb.

Von Ostern 1955 bis Ostern 1964 besuchte ich die Hauptschule in Osnabrück und wechselte 1964 in die zweijährige städtische Handelsschule in Osnabrück. Nach erfolgreicher Abschlußprüfung kam ich im April 1966 in die höhere Handelsschule Osanbrück. Im April 1967 begann ich eine kaufmännische Lehre bei den Rheinisch Westfälischen Elektrizitätswerken in Osnabrück, die ich vorzeitig im Sept. 1969 mit der Kaufmanngehilfenprüfung abschloß. Anschließend war ich als Sachbearbeiter in der Lehrfirma angestellt.

Im Febr. 1970 wechselte ich in das Ketteler Kolleg nach Mainz, um die Reifeprüfung im Juni 1973 abzulegen. Im Sommersemester 1974 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Die erforderlichen Zwischenprüfungen konnte ich termin-

gerecht ablegen. Den letzten Studienabschnitt, das Praktische Jahr, absolvierte ich im Akademischen Lehrkrankenhaus der Stadt Rüsselsheim. Im November 1980 erwarb ich die Approbation als Arzt.

Nach einem längeren Auslandsaufenthalt nahm ich im Juni 1981 die ärztliche Tätigkeit in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Groß Gerau als Assistenzarzt auf. Im Mai 1982 wechselte ich in die LVA-Klinik in Tegernsee, wo ich zur Zeit noch tätig bin.

Im August 1982 heiratete ich die Apothekerin Josefine Heckschen.

Hartmut Kros
Seestr. 16
8184 Gmund/Teg.